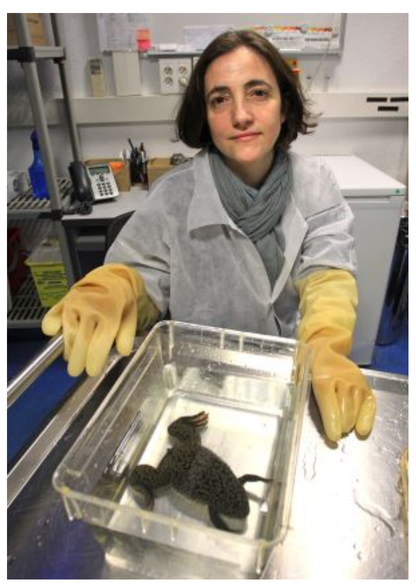
BIOLOGÍA

Luchar contra el cáncer con la rana que ha ganado el Nobel

Los científicos reivindican la investigación de enfermedades humanas con este batracio

MANUEL ANSEDE | 10 FEB 2015 - 13:28 CET

Archivado en: Bioquímica Anfibios Química Investigación científica Ciencias exactas Biología Animales Ciencias naturales Fauna Ciencia Especies Medio ambiente



La científica Ana Losada, del CNIO, con una de sus ranas. / JAIME VILLANUEVA

Cuando la bioquímica Ana Losada se mudó al mejor centro de investigación del cáncer de España, el CNIO, en 2004, muchos de sus nuevos compañeros la miraron con cara rara. Llegaba con un centenar de ranas. Una década después, sus colegas se han acostumbrado a ver una sala llena de batracios en una institución dominada por un animalario con unos 30.000 ratones.

Losada no es un bicho raro. Y su anfibio, la rana de uñas africana, tampoco. Sin hacer tanto ruido como la oveja *Dolly*, la rana fue en 1962 el primer animal vertebrado clonado, más de tres décadas antes que la cordera bautizada en dudoso homenaje a los pechos de la cantante Dolly Parton. En 2012, el padre de esta primera clonación, el británico John Gurdon, ganó el premio Nobel de Medicina.

La rana, cuyo nombre científico es *Xenopus laevis*, es originaria de Sudáfrica, donde vive en aguas estancadas, flotando parsimoniosamente a la espera de zamparse un insecto o una lombriz. En el CNIO, descansa en tanques de agua templada en un sótano. “Viven muy bien”, afirma Losada, mostrando los palitos de gamba con los que se alimentan. El último ancestro común de la rana y los seres humanos vivió hace 360 millones de años, pero compartimos una infinidad de mecanismos moleculares, explica Losada.

> El último ancestro común de la rana y los seres humanos vivió hace 360 millones de años

Su equipo estudia cómo se duplica el ADN antes de que una célula se divida, un proceso que, si sale mal, puede provocar un cáncer u otras enfermedades. Para entenderlo, cogen huevos de las ranas, preparan un puré con ellos y lo condimentan con esperma de macho. En ese potaje, los paquetes de ADN, los cromosomas, se pueden estudiar a placer. Losada y sus colegas pasan los días eliminando diferentes tipos de proteínas para observar los efectos de su ausencia en la duplicación del ADN. “Si entendemos cómo funcionan estas proteínas, podremos intentar encontrar su talón de Aquiles en las células cancerígenas”, aventura Losada, que despuntó en el Laboratorio Cold Spring Harbor de Nueva York (EE UU) antes de regresar a España.

La bioquímica forma parte de una comunidad de centenares de investigadores que miran a la rana de uñas africana para entender enfermedades humanas. En el último congreso internacional sobre el batracio, celebrado en agosto en Pacific Grove (EE UU), acudieron unos 300 científicos.

El padre espiritual de todos ellos es el biólogo John Gurdon, introductor de estos anfibios en los laboratorios a finales de la década de 1950, cuando era un estudiante más de la Universidad de Oxford. En una maniobra que abrió la puerta a la clonación de humanos, Gurdon introdujo en 1962 un núcleo de una célula del intestino de una rana en un óvulo sin núcleo de otra rana. Y se formó un renacuajo maravilloso por lo normal, que demostraba que el ADN de cualquier célula adulta mantiene el manual de instrucciones necesario para construir una rana entera genéticamente idéntica.

> La rana fue el primer animal vertebrado clonado, en 1962, y este avance ganó el premio

Pese a la pujanza de otros animales de experimentación, como los ratones y los peces cebra, Gurdon defiende las ventajas de su anfibio. La rana es fuerte, totalmente acuática y fácil de mantener en un laboratorio. “*Xenopus* tiene la gran ventaja de aportar cantidades masivas de material. Por ejemplo, cada rana

Nobel

tiene aproximadamente 5.000 huevos u ovocitos, y son grandes, cada uno de ellos es 4.000 veces mayor que un óvulo de ratón", explica Gurdon a *Materia*.

"Varios premios Nobel han utilizado *Xenopus*", subraya el biólogo británico. Peter Agre, Nobel de Química en 2003, empleó estas ranas para entender cómo funcionan los poros que permiten el paso de moléculas de agua en las células, dando lugar a nuestro sudor y nuestras lágrimas. Andrew F. Huxley, premio Nobel de Medicina de 1963 y hermanastro del escritor de *Un mundo feliz*, se sumergió en el batracio para comprender nuestros impulsos nerviosos.

Y la bioquímica Carol Greider, Nobel de Medicina de 2009, ha utilizado las *Xenopus* para iluminar el funcionamiento de la telomerasa, una especie de proteína de la eternidad. Los cromosomas de nuestras células están rematados por telómeros, unas estructuras que impiden que se deshilachen al igual que una goma de pelo evita que se despeluche una trenza. Cuando un ser vivo envejece, sus telómeros se acortan y sus cromosomas se descuajaringan. La proteína telomerasa, sin embargo, alarga los telómeros y muchos investigadores ven en ella un ingrediente de un futuro elixir de la eterna juventud.



Una de las ranas de uñas africanas del CNIO. / JAIME VILLANUEVA

"La rana ha sido un muy buen sistema para, por ejemplo, entender los mecanismos tempranos de desarrollo en los vertebrados. Pero no es transparente y el pez cebra sí, así que muchos investigadores se han cambiado", opina José Luis Gómez-Skarmeta, del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo. "El modelo se ha quedado un poco viejo, pero va a tener aportaciones importantes en epigenómica [la ciencia que estudia los vestidos de moléculas que regulan la activación del ADN desnudo]. Es un modelo complementario a otros animales de experimentación", sostiene.

La naturaleza utiliza las mismas herramientas y el mismo material para construir una chabola o un edificio, lo que cambian son las instrucciones"

Gómez-Skarmeta trabaja en su laboratorio con un centenar de ranas *Xenopus laevis* y otro centenar de su hermana *Xenopus tropicalis*, más pequeña. Solo el 5 % de nuestro genoma, subraya, contiene instrucciones para fabricar proteínas, las moléculas esenciales para la vida, como los anticuerpos que nos defienden de las infecciones o la hemoglobina que transporta el oxígeno en la sangre. El 95 % restante es el erróneamente conocido como ADN basura, aunque desde 2012 se sabe que regula los genes convencionales, encendiéndolos y apagándolos.

"Todos los vertebrados están construidos con los mismos genes, pero los utilizamos de manera diferente. Digamos que compartimos las mismas piezas de Lego. La naturaleza utiliza las mismas herramientas y el mismo material para construir una chabola o un edificio, lo que cambian son las instrucciones. El ADN basura es el que nos hace diferentes", ilustra Gómez-Skarmeta.

El biólogo apaga y enciende genes de la rana para estudiar los cambios en su desarrollo. También introduce genes humanos en los anfibios. "Si encuentra una mutación en un gen humano que asocias a una enfermedad, la pruebas en el tubo de ensayo, que es la rana, para ver si provoca la enfermedad", resume. Gracias a *Xenopus*, el investigador ha podido, por ejemplo, hallar una causa molecular de la predisposición a sufrir cáncer de colon e identificar genes fundamentales para la formación de los riñones.

"La investigación con *Xenopus* tiene futuro", asegura la estadounidense Carmen Domingo, profesora de Biología en la Universidad Estatal de San Francisco. La investigadora, hija de padre español y madre venezolana, formó parte del comité organizador del último congreso internacional sobre la rana. Calcula que unos 400 científicos en todo el mundo utilizan el animal para sus estudios. "Son más baratas que un ratón y fáciles de mantener", aplaude.

El Ministerio de Medio Ambiente español considera "extremadamente peligrosa" a la rana por portar un hongo

Su equipo ha cambiado células de lugar en embriones de ranas para averiguar si estaban predestinadas, observando que células encaminadas a formar el sistema nervioso daban lugar a músculos si se las colocaba en la región adecuada. "Hay una ventana de tiempo en la que las células pueden cambiar de destino. Manipulamos esas células para entender sus mecanismos moleculares y nuestros hallazgos se pueden aplicar a enfermedades humanas, como la distrofia muscular", señala.

La rana, sin embargo, es mucho menos popular fuera de los laboratorios. El Ministerio de Medio Ambiente español la considera "extremadamente peligrosa", por ser la principal portadora del hongo causante de la quitridiomicosis, una enfermedad infecciosa que está diezmando las poblaciones de anfibios en todo el mundo. Las instrucciones oficiales son darle caza y muerte.

El batracio era el protagonista de la famosa prueba de la rana, para saber si una mujer estaba embarazada. Consistía en inyectar orina de la chica bajo la piel del animal. Si estaba encinta, una hormona provocaba

que la rana pusiera huevos en pocas horas. Cuando este método se dejó de utilizar en la década de 1960, las ranas liberadas en los hospitales invadieron los ecosistemas, extendiendo la plaga de la quitridiomicosis.

El 20 de abril de 2007, aparecieron en una charca de un jardín de Barcelona 18 larvas de *Xenopus laevis*, hasta entonces desconocida en libertad en España. Diez días después, la administración competente ordenó secar el estanque para erradicar la especie. Hicieron un gran favor al ecosistema, pero aniquilaron a una rana ganadora del premio Nobel.